

AUS DEM NEUROLOGISCHEN AMBULATORIUM
AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-POLIKLINIK BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr. Dr. h. e. R. BING)

Reversibilität und Beeinflußbarkeit parkinsonistischer Syndrome

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der
UNIVERSITÄT BASEL

vorgelegt von

Kurt Gross

von WIEN (Oesterreich)

ZÜRICH 1953

ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG.

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. R. Bing. Tag der Promotion: 20. September 1952.



Erschienen im
SCHWEIZER ARCHIV FÜR NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE
Band 72, Heft 1/2

Reversibilität und Beeinflußbarkeit parkinsonistischer Syndrome

Von KURT GROSS

Die Richtigkeit und Exaktheit der Prognose, die wir für den Verlauf einer Krankheit stellen, ist von dem Wissen, das wir über ihre pathologisch-anatomischen und physiologischen Grundlagen haben, abhängig.

So ist es nicht verwunderlich, daß beim Parkinsonismus, einer Krankheit, über deren pathologisch-anatomisches Substrat die Meinungen noch heute auseinandergehen, die Prognose und Reversibilität der idiopathischen und der verschiedenen symptomatischen Formen im Verlaufe der Zeit wechselnde Beurteilung erfahren haben.

Seit ihrer ersten Beschreibung durch *Parkinson* in seinem klassischen "essay on the shaking palsy" war man bemüht, die dem Leiden zugrunde liegenden strukturellen Änderungen zu erkennen. *Parkinson*, *Skoda*, *Leyden* u. a. schuldigten Veränderungen im Pons, wie Gliose und Markscheidenzerfall an, während *Spielmeier*, *Alzheimer*, *Redlich* und andere den Sitz der Krankheit ins Rückenmark verlegten. So ergab es sich, daß der Parkinsonismus häufig mit der multiplen Sklerose verwechselt wurde. Erst *Cohn* und *Charcot* führten die klare differentialdiagnostische Trennung von dieser durch, und insbesondere letzterer legte die idiopathische Form, die Paralysis agitans, klinisch als Krankheitsbild sui generis fest. Er bereicherte die bis dahin bekannte Symptomatologie um den Rigor, ein Symptom – wie er schreibt –, das *Parkinson* und den anderen Autoren vor ihm entgangen war. Nosologisch trennte er die Paralysis agitans von der multiplen Sklerose ab, indem er erstere als funktionelle Neurose ohne pathologisch-anatomisches Substrat, letztere als organisch-degeneratives Leiden betrachtete. Seine Auffassung der Paralysis agitans als Neurose implizierte – nach unseren heutigen Begriffen der Neurose –, daß sie als funktionell und auch reversibel galt, wenn aber auch schon *Charcot* die häufige und starke Progressivität des Leidens betonte. Trotzdem schreibt er, „daß die Paralysis agitans zuweilen unbestreitbar heile“, und zitiert im Anschluß daran drei Fälle, die von *Eliotson*, *Brown-Séguard* und *Duchenne de Boulogne* geheilt wurden. *Charcot* verstand jedoch unter Neurose sowohl die für ihn damals noch

pathologisch-anatomisch unfafßbare Paralysis agitans als auch die hysterischen Parkinsonbilder, welche uns gewissermaßen als „Striatum-Neurose“ (*Schilder*) imponieren. Daß solche hysterischen „Parkinsonismen“ reversibel sind, ist schon seit langem bekannt, und die von *Charcot* gemeinten Fälle dürften vielleicht diesem Formenkreis angehört haben. Schon 1909 berichtet *Müller-de la Fuente* von einer Virgo, bei der sich ein hysterischer und dementsprechend auf suggestivem Weg heilbarer chronischer Parkinsonismus ausgebildet hatte. Diese Erkrankung trat bei ihr während der jahrelangen Pflege ihrer an Paralysis agitans gestorbenen Mutter ein, nachdem sie gelesen hatte, daß das Leiden erblich und ansteckend sei.

Das Bestreben, den Sitz der Krankheit zu lokalisieren, zeigt sich in vereinzelt Sektionsberichten von *Bouchut*, *Virchow*, *E. Leyden* und *Oppolzer*, welche von Tuberkeln bzw. Tumoren im Thalamus bei Parkinsonismus berichten. Letzterer teilte schon 1861 einen Fall von doppelseitiger Paralysis agitans mit, bei dem im rechten Thalamus opticus eine apoplektische Cyste von Erbsengröße mit pigmentierter Auskleidung gefunden wurde.

Nirgends wurde jedoch auf den Zusammenhang zwischen extrapyramidalen Zellmassen und der Krankheit hingewiesen. Noch im Jahre 1912 schreibt *Edinger*, daß wir die Funktion des Corpus striatum und die Symptome, welche auf dessen Reizung oder Zerstörung folgen, nicht kennen.

Um diese Zeit jedoch begann die Ära der intensiven Erforschung der Stammganglien. *C. und O. Vogt* fanden bei 7 Fällen von Paralysis agitans schwere Alterationen des Nucleus caudatus und Putamens. *Bielschowsky*, *Kleist*, *Jakob* u. a. betonten besonders Veränderungen des Striatums. *Kleist* glaubte an eine Hemmung des Striatums durch das fronto-cerebellare System, welche die Grundlage für die Akinesie beim Parkinsonismus sei. *F. H. Lewy* wies an 60 klinisch beobachteten Fällen von Paralysis agitans bei der Autopsie mit Vorliebe subcortical lokalisierte präsenile und senile Prozesse am Globus pallidus, Nucleus basalis und Corpus striatum nach. *Ramsay Hunt* fand eine Atrophie des Pallidums. Nach ihm wären die choreatischen Symptome an die kleinen Zellen des Striatums, die Paralysis agitans an die großen Zellen des Pallidums und des Striatums gebunden. Der Tremor lasse sich in die großen Zellen des Striatums, der Rigor in die großen Zellen des Pallidums lokalisieren.

Die Substantia nigra wurde – was *Brissaud* schon 1895 intuitiv behauptete – von *Lhermitte*, *Trétiakoff*, *Kleist*, *Goldstein*, *Spatz*, *Klaue*, *Haßler* u. a. als Sitz der Krankheit angeschuldigt. Vor allem liegt nach *Haßler* ein schwerer Zelluntergang der Zona compacta bei Paralysis agitans vor. Derselbe Autor fand bei 11 Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus neben der fast vollständigen Vernichtung der Zona compacta der Substantia nigra schwere Veränderungen des Nucleus caeruleus und der schwarz-

pigmentierten Zellen des dorsalen Vagus-kerns, während die Veränderungen in der Zona reticularis inkonstant waren.

So vielfältig all diese Befunde auch sind, so haben sie doch die Betrachtungsweise des idiopathischen und symptomatischen Parkinsonismus als extrapyramidal lokalisierter Motilitätsstörung gemeinsam.

Diese Betrachtungsweise, zusammen mit dem klinischen Bild, das häufig Progression, jedoch selten Regression zeigt, führte zu einer berechtigt pessimistischen Auffassung in bezug auf die Möglichkeit einer Reversibilität der Symptome der Paralysis agitans. Diese Auffassung mußte auch auf die symptomatischen Formen, wie den postencephalitischen,luetischen, arteriosklerotischen und durch Intoxikation entstandenen Parkinsonismus übertragen werden, da auch diese Krankheitsformen exzessiv selten Heilung bzw. Reversibilität zeigen.

Bei der Entstehung des postencephalitischen Parkinsonismus ist *Pette* der Ansicht, daß es sich um einen allmählichen Abnützungsprozeß – im Sinne der *Edinger*'schen Aufbrauchtheorie – der durch die Infektion geschädigten Zellen handelt. Hievon ausgehend formuliert *Pette* apodiktisch in bezug auf die Reversibilität der Krankheit: „Die von *Hallervorden* erhobenen Befunde, nämlich Abbauerscheinungen im Sinne der *Alzheimer*'schen Fibrillendegeneration extrapyramidaler Zentren, hauptsächlich der Substantia nigra, bringen eine Erklärung für die zwangsläufige Tendenz eines jeden postencephalitischen Parkinsonismus zur Verschlechterung . . .“

Bing hat jedoch schon 1934 in einer Veröffentlichung von vier Fällen von Parkinsonismus verschiedener Genese, welche sich zurückbildeten, darauf hingewiesen, daß „die Regel der Irreversibilität von Parkinsonismus ihre – wenn auch seltenen – Ausnahmen hat“. Auch *Stern* glaubt an die Möglichkeit, „daß selbst bei längerer Krankheitsdauer auch noch reversible Veränderungen an der Manifestation mitbeteiligt sind“.

An sich erscheint es ja – nach *Bing* – paradox, daß das Einschleifen neuer Bahnen, welches den oft extrapyramidal-symptomlosen Verlauf von vielen Tumoren der Stammganglien zu erklären vermag, so selten beim Parkinsonismus eintritt und diesen zurückbildet. Immerhin ließen sich vielleicht die seltenen Fälle, wo es doch zu einer Rückbildung des Parkinsonismus kommt, nach dieser Richtung hin interpretieren. *Stern* meint auch, einen Teil der medikamentös gebesserten Fälle so erklären zu können, und schreibt hiezu: „Allerdings ist zuzugeben, daß die Besserungen nach der Alkaloidbehandlung manchmal länger anhalten als die Alkaloidwirkung anhält. Dies aber beruht nicht auf einer Besserung des Krankheitsprozesses, auf einer Änderung der pathologisch-anatomischen Verhältnisse, sondern auf einer verlängerten funktionellen Wirkung einer Einschleifung der Bahnen, dem Gegenstück zu der automatisierten Fortdauer pathologischer

Funktionen nach Besserung der anatomischen Veränderungen, wie das auch bei Encephalitis beobachtet wird.“

Als Erklärung für die Seltenheit der totalen Reversibilität der Krankheit müssen wir uns vergegenwärtigen, daß der Parkinsonismus ein Zustandsbild von verschiedenst lokalisierter pathologisch-anatomischer Grundlage ist. Den einzelnen Symptomen muß ein verschiedener Grad der Rückbildungsfähigkeit zugesprochen werden. Beispiele für mangelnde Rückbildungsfähigkeit wären die auch in unserer Kasuistik unveränderten Augensymptome, ferner die auch bei behandelten Fällen oft zurückbleibende Tremorbereitschaft.

Wie vorsichtig wir mit der Bezeichnung „Reversibilität“ eines parkinsonistischen Symptoms sein müssen, zeigt die als „Kinesia paradoxa“ bekannte Erscheinung. *Tilney* sah schon 1911, daß Parkinsonpatienten mit ausgesprochener Akinesie, welche nur mühsam gehen konnten, plötzlich die Bewegungseinschränkungen überwindend, rasch und unbehindert liefen. *Bing* veröffentlichte 1923 einen Fall, bei welchem der Patient das Vollbild eines postencephalitischen Parkinsonismus zeigte, mit erschwelter und fast total eingeschränkter Lokomotion. „Dagegen konnte er in raschem Tempo Laufschrift machen, konnte tanzen und sich dabei mit Leichtigkeit drehen.“ Ebenso konnte er plötzlich auch nichtlokomotorische Bewegungen ausführen, einen zugeworfenen Gegenstand mit der Hand oder sogar mit den Zähnen auffangen. Kurze Zeit später war er wiederum kaum imstande, die langsamen Bewegungen des Kauens oder des Hantierens mit dem Eßbesteck auszuführen. In diesem Zusammenhang zitiert *Bing* einen Fall von *Souques*, bei dem paradoxerweise die gleiche Funktion, nämlich das Reden, einmal vollkommen unbehindert, ein anderes Mal wieder nur unter stärkster Behinderung möglich war.

Ebenso stellt die von *Haskovec* und *Bing* beschriebene Akathisie, die Tatsache, daß eine vorher bewegungsbehinderte Kranke plötzlich vom Stuhl aufstehen konnte, eine Durchbrechung der Akinesie dar. Auch die Akathisie ist nur paroxysmal und macht nach einiger Zeit wieder dem alten hypo- bzw. akinetischen Zustand Platz.

Nach *Lotmar* stehen diese paradoxen Unterbrechungen der Akinesie im Zusammenhang mit einem Zentrum für instinktive Bewegungsantriebe; *Lotmar* glaubt, daß dieses Zentrum im zentralen Höhlengrau des Thalamus und Hypothalamus lokalisiert sei.

Bei diesen Fällen handelt es sich gewissermaßen um ein Freiwerden subcorticaler Mechanismen einfacher oder komplexer motorischer Aktionen von automatischem Charakter, keineswegs aber um einen Rückgang der parkinsonistischen Bewegungshemmung.

Die Symptomatologie des Parkinsonismus imponiert uns in erster Linie als Bewegungs- und Tonusveränderung, nämlich als akinetisch-hypertoni-

scher, hyperkinetisch-hypertonischer, oder als Mischzustand dieser beiden Formen. Nach *Fcerster* sind die Kardinalsymptome: 1. Ruhetremor infolge alternierender Agonisten-Antagonisteninnervation als Ausdruck leichter Enthemmung des cerebello-rubralen Systems. 2. Erhöhung des plastischen formgebenden Tonus. 3. Erhöhung des passiven Muskeldehnungswiderstandes (Rigor). 4. Adaptionsspannung, Fixationsspannung und kataleptisches Verhalten der Glieder. 5. Tonische Nachdauer der Kontraktionen bei elektrischer Reizung. 6. Fehlen der Irradation bei Reflexbewegungen und tonische Nachdauer der Reflexbewegungen. 7. Fehlen der Reaktiv- und Ausdrucksbewegungen. 8. Einschränkung der willkürlichen Spontan- und Initiativbewegungen.

Bei manchen dieser Kardinalsymptome des Tonus und der Motorik, verursacht durch Läsionen der Stammganglien, besonders des Pallidums, ist ihr Antagonismus zu den entsprechenden klinischen Zeichen von Kleinhirnläsionen auffallend. *Bing* bezeichnet dies als „cerebello-pallidäre Anisosthenie“ und hat als erster 1923 auf die antagonistische Beziehung zwischen parkinsonistischer Mikrographie und cerebellarer Megalographie hingewiesen. Auch bei muskulärer Hypotonie nach Cerebellarläsionen und muskulärer Hypertonie nach Pallidumläsionen, z. B. bei Parkinsonismus, sehen wir das gegensätzliche Verhalten. Das Überwiegen des Cerebellar-Tonus gibt uns auch die patho-physiologische Erklärung für die muskuläre Hypertonie beim Parkinsonismus. Der Globus pallidus übt nämlich via Ansa lenticularis eine hemmende Wirkung auf den Nucleus ruber aus. Dieser ist nun seinerseits die Zwischenstation der efferenten Cerebellarbahnen, da in ihm die Brachia conjunctiva cerebelli münden und von ihm der Tractus rubrospinalis ausgeht. Bei Pallidumläsionen, also auch bei Parkinsonismus, kommt es über eine Enthemmung des Nucleus ruber zu einem Überwiegen des Cerebellar-Tonus und damit zu dem, was wir als extrapyramidale Rigidität bezeichnen. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, daß *Delmas-Marsalet* und *van Bogaert* bei einem Parkinson-Patienten an zwei Stellen des Kleinhirns Läsionen setzten und dadurch eine starke Abnahme des Rigors, aber eine ebenso starke Zunahme des Tremors erreichten. Neben den Veränderungen der Schrift und des Muskeltonus haben wir beim Parkinsonismus noch andere, aber nicht immer konstante Symptome, die gegensätzliche Beziehung zu cerebellaren Symptomen aufweisen. Bei unilateralen Kleinhirnläsionen unterschätzt der Patient, welcher bei geschlossenen Augen in beiden Händen gleich schwere Gewichte hält, dasjenige in der dem Herd entsprechenden Hand (*Lotmar*). Häufiger noch ist der Test nach *Bing* bei solchen Patienten positiv; während nämlich der Normale schon Differenzen von 15–20 g beim Verbringen verschiedener Gewichte in jede Hand bemerkt, kann der Patient mit Cerebellarläsionen dies kaum bei Differenzen von

50–100 g. Bei dem Test von *Lotmar* zeigt der Parkinson-Patient wiederum den Gegensatz zum Kleinhirn-Patienten, indem er das Gewicht in der der Herdseite entsprechenden Hand überschätzt. – Auch die cerebellare Hypermetrie steht in auffallendem Gegensatz zur striopallidären Hypometrie beim Parkinsonismus.

Ferner gehören oft zum Krankheitsbild Augensymptome, wie Konvergenzschwäche, seltener Lidschlag, Steigerung des Blinzelreflexes und Schauanfälle mit Zwangsgedanken. Als vegetative Störungen treten auf: Salbengesicht, Sialorrhoe, Schweißsekretions-Anomalien und manchmal auch Funktionsstörungen von Blase und Mastdarm. Psychisch kommt es zu einer Verlangsamung aller Funktionen; das Affekt- und Triebleben wird losgelöst von der Leitung und Kontrolle der corticalen mnestisch-assoziativen Zentren.

Der Erforschung der Möglichkeiten, diese Vielfalt von Symptomen therapeutisch reversibel zu machen, sei es durch Kausal- oder Palliativtherapie, stehen folgende vier Schwierigkeiten im Wege:

1. Der pathologische Sitz des Leidens ist – wie schon ausgeführt – umstritten.

2. Es ist noch nicht eindeutig gelungen, den klinischen Symptomenkomplex an Versuchstieren experimentell hervorzurufen. *Mella* berichtet zwar über ein parkinsonähnliches Syndrom, welches er bei Affen durch Manganvergiftung erzeugen konnte. Die auf diese Art entstandenen Hirnläsionen sind jedoch zu diffus, um genügende pathologisch-physiologische Schlüsse zu ermöglichen. – Oft sind Tierversuche paradox. *St. W. Ranson* sah z. B. Maskengesicht und Bradykinesie bei Hypothalamusläsionen, nicht aber bei Tieren mit Pallidumläsionen. *Mettler* fand ebenfalls keine Parkinson-Symptome bei Pallidumläsionen, konnte aber auch keine Erscheinungen bei Pallidumreizung feststellen. Bei dieser Versuchsreihe bestätigte er *v. Bechterew's* Experimente an decerebrierten Hunden, bei welchen nach Reizung des Nucleus lentiformis tonische Kontraktionen der Gegenseite auftraten. *K. Wilson* konnte hingegen diese Befunde an Affen nicht erheben.

3. Unsere Kenntnisse der Physiologie derjenigen Hirnteile, welche als Sitz der Krankheit in Frage kommen, sind unsicher. *Wilson* glaubt, die Funktionen des Striatums seien von einfacher Natur, und faßt sie wie folgt zusammen: a) Kontrolle des Muskeltonus, b) Hemmung der rhythmischen Bewegungen, welche dem "old motor system" zugehören, i. e. der cerebello-mesencephalo-thalamo-ponto-spinale Komplex. Er glaubt nicht an separate Funktionen der einzelnen Teile der Stammganglien, während *Hunt*, *Bielschowsky*, *Tilney* und *Riley*, *Mettler* u. a. entgegengesetzter Meinung sind. *Rioch*, *Magoun*, *Atlas* u. a. betrachten das Striatum, ebenfalls im Gegensatz zu *Wilson*, wenigstens zum Teil als Sitz psychischer Funktionen. Während *Wilson* darauf besteht, daß das Striopallidum kein Zentrum für die Vermitt-

lung automatischer, gekoppelter Bewegungen sei, behaupten *Foerster*, *C.* und *O. Vogt*, *Hunt* u. a. gerade das Gegenteil. Ebenso herrscht vollkommene Uneinigkeit, ob man dem Corpus striatum vegetative Funktionen, entsprechend dem klinischen Krankheitsbild, zuerkennen soll. Auch sind die Meinungen über die somatotopische Lokalisierung im Striatum verschieden. *C.* und *O. Vogt*, *Foerster*, *Goodhart* u. a. glauben an eine solche in cranio-caudaler Richtung, während *Grünthal* und *Hartmann* eine solche in dorso-ventraler Richtung postulieren.

4. Es gibt verschiedene Theorien über die Pathogenese der klinischen Symptome, die z. T. untereinander unvereinbar sind.

a) Allgemeine Theorien: *Wilson* betrachtet die parkinsonistischen Symptome als Folge einer Enthemmung, im Gegensatz zu einer anderen Theorie, welche sie als Folge einer Reizung ansieht.

b) Theorien über den Sitz der Symptome und deren primäre bzw. sekundäre Ursachen: *Wilson* betrachtet Rigor, Tremor und parkinsonistische Haltung als „nicht eigentlich striären Ursprungs“. Tremor, Rigor und Flexionshaltung seien sekundäre Zeichen eines Freiwerdens des „old motor systems“, primär durch die Striatum-Erkrankung verursacht. *Tilney* und *Riley* halten ebenfalls an dieser Anschauung fest, wonach das ältere motorische System bei Ausfall des extrapyramidalen diese Symptome produziere. Nach ihnen bewirkt der Ausfall des Globus pallidus Ruhe-Tremor, Rigor, Maskengesicht, Bradykinesie und Fehlen der automatischen Mitbewegungen, der Ausfall des Putamens den Aktions-Tremor. Andere Autoren, welche vorher schon bei Besprechung der verschiedenen Beurteilung des pathologischen Substrats der Krankheit zitiert wurden, unterscheiden nicht zwischen primär auslösenden und sekundär ursächlichen Hirnregionen. Sie schreiben die klinischen Erscheinungen direkt der Erkrankung der einzelnen Teile des extrapyramidalen Systems zu.

Diese 4 angeführten Schwierigkeiten in der Erforschung der Therapie erklären die oft geringen und ungenauen Resultate unseres therapeutischen Handelns. – Da es aber doch vereinzelte Fälle gibt, wo man therapeutisch eine andauernde Rückbildung der Symptome erzielen konnte, sei kurz auf die Therapie des Parkinsonismus eingegangen. Besonders sei die chirurgische Therapie erwähnt, da diese genaue lokalisatorische Schlüsse zuläßt.

Ausgehend von der Annahme, daß der Rigor ein reflektorischer Vorgang sei, der durch sensible Hinterwurzelimpulse gespiesen werde, durchtrennte *Foerster* die hinteren Wurzeln und Vorderseitenstrang-Bahnen, in denen die Tonusimpulse verlaufen. *Davis* und *Pollok* konnten durch Hinterwurzel-resektion zwischen C₄–Th₄ den Rigor zum Verschwinden bringen (ausgenommen bei den Flexoren), der Tremor hingegen blieb bestehen. *Puusepp* verringerte den Rigor nach Durchschneiden des Burdach'schen Strangs

auf der Höhe C₅; der Tremor ging hierauf zurück, erschien dann aber bald wieder in alter Stärke. Diese Fälle mit unbeeinflussbarem Tremor wären auch eine Bestätigung von *Davisons* 37 Fällen von Parkinsonismus (12 post-encephalitische, 7 idiopathische, 18 arteriosklerotische), wo der Tremor das beständige Symptom war. – *Royle* durchschnitt die Rami communicantes ohne Dauererfolge zu erzielen.

Das alte, bis heute unbewiesene klinische Dictum, daß die Pyramidenbahnen auf das extrapyramidale System eine hemmende Wirkung ausüben, hat zu verschiedenen chirurgisch-therapeutischen Versuchen Anlaß gegeben.

Schon *Parkinson* beobachtete, daß eine postapoplektische Hemiplegie den Tremor verringerte und, daß der Tremor stärker wurde, als die Paralyse zurückging. Er beobachtete ferner, daß gewollte Bewegungen den Tremor und Rigor verringerten, in anderen Momenten wieder verstärkten. *Charcot* stellte die Hypothese auf, daß die corticospinalen Fasern hemmend auf das extrapyramidale System wirken. *Wilson, Hunt, Jakob, C. und O. Vogt* u. a. leugneten dagegen einen derartigen Zusammenhang zwischen Rinde und extrapyramidalem System. Sie behaupteten vielmehr, daß das Striatum einen hemmenden Einfluß auf das Pyramidensystem ausübe.

Putnam gelang es nun, in 3 Fällen nach Durchschneidung der Pyramidenseitenstränge den Tremor zum Verschwinden zu bringen. Er nahm an, als Erklärung für die Übermittlung der Tremorimpulse durch die Pyramidenbahn, daß eine rückläufige Verbindung von den Stammganglien zur Rinde vorhanden sein müsse. Da intendierte Bewegungen den Tremor einmal verringern, ein anderes Mal vermehren, nahm er an, daß die Pyramidenbahnen „eine ambivalente Funktion in bezug auf den Tremor“ hätten. Dies würde erklären, daß der Tremor in einem von *Davisons* Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus trotz Pyramidenläsion (Babinski +) nicht verschwand, bei einem anderen Fall desselben Autors nach Capsula interna-Läsion rechts verschwand, und der Rigor der rechten oberen Extremität abnahm. Bei dem letzten Fall allerdings war auch rechts der Nucleus caudatus und das Putamen zerstört, was vielleicht die Besserung erklären würde; *R. Meyers* gelang es nämlich, durch Exstirpation des Nucleus caudatus und durch Pyramidenläsionen den Tremor auszuschalten. *Putnam* konnte den Tremor in 3 Fällen nach Durchschneidung der Pyramidenseitenstränge zum Verschwinden bringen. Dasselbe Resultat erzielte er auch bei 2 Fällen nach Entfernung der Area 6a. *James White* konnte durch Exstirpation der prämotorischen Rindenregion den Tremor günstig beeinflussen. *Moniz* gelang dies durch geringe Alkoholinjektionen in die vordere Zentralwindung.

Schon seit 1817, als *Parkinson* „mercury, calomel, small doses of antimonial and hot fomentations“ als Behandlung angegeben hatte, wurde eine

Vielfalt von Medikamenten therapeutisch versucht. – *Debreye* verwendete bereits 1852 höhere Atropindosen bei der Paralysis agitans. Auch *Charcot*, *Nonne* und *Erb* bedienten sich des Atropins; letzterer führte auch das Scopolamin in die Therapie ein.

Die Suche nach einer spezifisch nosotropen Therapie erhielt durch *v. Economo*, der glaubte, daß der postencephalitische Parkinsonismus Manifestation einer chronischen Entzündung sei, neuen Auftrieb. Seine Empfehlung von Jod-Injektionen i.v. erfüllten ebensowenig die Erwartungen wie Quecksilber, Antimon, Salvarsan, Salizylsäure und Trypanblau. Es wurden auch Versuche mit Autoliquor-Injektionen, aktiver und passiver Immunisierung, sowie mit Virusvakzinen gemacht.

All diese Bemühungen für eine kausale oder symptomatische Therapie waren enttäuschend. *Fleck* und *Rustige* berichten über die Behandlungsergebnisse bei 197 Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus vor der Einführung von hohen Atropindosen in die Therapie durch *Römer*. Von diesen 197 Fällen konnten bloß 6,6% merklich und dauernd gebessert werden.

Die hochdosierte Atropinbehandlung nach *Römer* bedeutete einen großen Fortschritt. *Kleemann* konnte mit Atropin bei 25 Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus 62,5% bis zur vollkommenen Arbeitsfähigkeit bessern, 21,7% bis zur teilweisen, während 13,1% unge bessert blieben.

Die jedoch bei der *Römer*'schen Kur angewandten äußerst hohen Atropindosen von bis zu 60 mg pro die waren mit mehr oder weniger starken und subjektiv unangenehmen toxischen Nebenerscheinungen verbunden. Deshalb wurden Alkaloidgemische in die Behandlung eingeführt. *Juster* und *Sternberg* empfahlen Extrakte aus Folia Stramonii, während *Panegrossi*, *von Witzleben* u. a. die Gesamtalkaloide der Belladonnawurzel propagierten.

Die Gesamtalkaloide der Belladonnawurzel werden in Präparaten von genau austitrierter Menge appliziert. So enthält z. B. das Präparat „Bulgakur“ pro Tropfen genau 0,075 mg Gesamtalkaloide. Die Dosierung bei postencephalitischem Parkinsonismus steigt nach *Bing* bis auf 3 mal täglich 7 Tropfen, nach *v. Witzleben* sogar bis auf 3 mal täglich 20 Tropfen.

Von Witzleben erzielte bei 827 Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus, wovon ungefähr je $\frac{1}{3}$ leichte, mittelschwere und schwere waren, folgende Resultate:

37% „praktisch geheilt“, 33% „sehr ausgeprägte Besserung“, 18% „ausgeprägte Besserung“, 7% „mäßige Besserung“ und 5% „nicht gebessert“. Ähnlich günstige Resultate wurden bei 77 Fällen von idiopathischem, postencephalitischem, arteriosklerotischem und genetisch unklarem Parkinsonismus mit dem Präparat „Homburg 680“, welches mit dem „Bulgakur“ identisch ist, an der Universitäts-Nervenklinik in Marburg-Lahn erzielt.

Bestätigt wurden diese Ergebnisse an umfangreichem Patientenmaterial durch *Panegrossi*, *Völler*, *Lehoczky* und *Nielsen*.

Ebenfalls von zuverlässiger Wirkung ist das Scopolamin kombiniert mit Ephedrin, wobei die peripher sympathikomimetische und zentral stimulierende Wirkung des Ephedrins die Bradyphrenie besonders günstig beeinflusst.

Am besten beeinflussbar durch die Therapie mit den Gesamtalkaloiden waren bei *v. Witzlebens* Fällen: Rigor, mimische Starre, Bradykinesie, Katalapsie, sowie die Veränderungen des Ganges, der Sprache und der Handschrift. Die Besserung des Tremors hingegen war in den einzelnen Fällen unterschiedlich. Der Tremor könne verschwinden – schreibt *v. Witzleben* –, aber in beinahe allen Fällen bleibe eine Tremorbereitschaft zurück. Nach *Panegrossi*, der bereits 1939 die große Zahl von 1968 Parkinson-Patienten mit der Bulgarischen Kur behandelt hatte, sprechen die Bewegungsarmut und Verlangsamung, besonders die mimische Starre, sowie die Sprach- und Schreibstörungen am besten auf die Behandlung an. Auch er schreibt, daß sich der Tremor weniger gut beeinflussen lasse. Blickkrämpfe, Zwangshaltungen und -bewegungen pflegen sich stets zu bessern, aber selten restlos zu verschwinden. Die vegetativen Störungen, Schweißausbrüche, Sialorrhoe und die vasomotorische Labilität zeigen bemerkenswerte Besserungen, ebenso die subjektiven Mißempfindungen wie Schwindel, Schmerzanfälle und Parästhesien.

Von den synthetischen Medikamenten ist das Benzedrin erwähnenswert, das hauptsächlich auf die Blickkrämpfe und die Bradyphrenie günstig wirkt. Ein bekanntes synthetisches Präparat ist auch das Parpanit. Seine Wirkung besteht vor allem darin, daß es die den Rigor hervorruhenden, propriozeptiven Erregungen dämpft. Diese Dämpfung geschieht weniger über das Vagus-System als vielmehr durch eine adynamisierende Wirkung auf die quergestreifte Bewegungsmuskulatur.

So erstaunlich auch die Erfolge der medikamentösen Therapie sind, so bleibt sie unvollkommen, solange es ihr nicht gelingt, die den verschiedenen Formen von Parkinsonismus zugrunde liegenden heredodegenerativen, arteriosklerotischen oder toxischen Veränderungen kausal zu beeinflussen. Da sie rein symptomatisch wirkt, macht sie den Patienten zum Sklaven des Medikamentes. Von einer Heilung medikamentös behandelter Fälle zu sprechen, ist insofern verfehlt, als das anatomische Substrat der verschiedenen Formen des Parkinsonismus eine Tendenz zu fortschreitender und durch keine Behandlung aufzuhaltender Degeneration zeigt. Eine wirkliche Heilung wird erst dann möglich sein, wenn es gelingt, das vorzeitige Altern der geschädigten, aber noch nicht zerstörten Zellen, d. h. den abiotrophischen Untergang, aufzuhalten.

Das Faktum, daß ein Parkinsonismus unbehandelt oder nach Behand-

lung sich total oder fast total zurückbildet, und diese Rückbildung anhält, ist äußerst selten. Daß dies doch möglich ist, müßte eben bedingen, daß der abiotrophische Untergang der einmal geschädigten Zellen aufgehört hätte. Welche Mechanismen hierbei vielleicht eine Rolle spielen könnten, sei in der Epikrise der folgenden Kasuistik erörtert. Diese seltenen Fälle als „geheilt“ zu bezeichnen, wäre unvorsichtig, da wir nur über eine Beobachtungszeit von maximal 5 Jahren verfügen und nicht wissen, ob sich nicht doch noch später ein Parkinsonismus erneut manifestieren wird. Darum sei für diese Fälle die Bezeichnung „reversibel“ gewählt, wobei wir unter „Reversibilität“ verstehen: Die partielle, bzw. totale Rückbildung der Symptome, festgestellt zu einem Zeitpunkt, wo jegliche direkte oder indirekte Wirkung der vorher angewandten Therapie ausgeschlossen werden kann. Auf vorher applizierte Pharmaka bezogen, würde dies bedeuten, daß diese keine pharmakodynamische Wirkung mehr zu diesem Zeitpunkte entfalten dürften.

Bevor wir jedoch zur eigentlichen Kasuistik kommen, wollen wir kurz die verschiedenen Formen des Parkinsonismus im Hinblick auf ihre Reversibilität betrachten. – Während die idiopathische Form, die Paralysis agitans, als Paradigma einer progredienten und irreversiblen Krankheit gilt, werden die symptomatischen Formen verschieden in bezug auf Rückbildungsfähigkeit beurteilt.

Der Parkinsonismus als Folge der Encephalitis epidemica zeigt zwei Verlaufsformen, die akute parkinsonistische Encephalitis und den postencephalitischen Parkinsonismus, der in unmittelbarem Anschluß an das akute Stadium der Encephalitis oder nach verschieden langem freiem Intervall als „Spätparkinsonismus“ auftritt.

Kennzeichnend für die akute parkinsonistische Encephalitis sind nach *Stern*:

- a) Die parkinsonistischen Symptome können außerordentlich umschrieben lokalisiert sein, z. B. nur an den Beinen.
- b) Die parkinsonistischen Symptome sind in den Ausgangsstadien oft von wechselnder Intensität.
- c) Auch ein vollentwickeltes parkinsonistisches Syndrom kann restlos wieder ausheilen.

Beim postencephalitischen Parkinsonismus hingegen sind die Symptome nicht wechselnd in der Intensität. Sie sind im Gegenteil progredient, können aber auch manchmal zum Stillstand kommen. Das vollentwickelte Syndrom ist irreversibel bis auf die vegetativen Symptome der Sialorrhoe, Hyperhidrosis und des Salbengesichts, welche sich vollkommen zurückbilden können.

Von den Fällen von Parkinsonismus infektiöser Ätiologie sind die durch Fleckfieber verursachten Syndrome nach *Rabinowitsch* und *Pflugfelder* zum größten Teil reversibel. Bei den „toxischen Parkinsonismen“ zeichnen sich

die durch Kohlenmonoxyd-Vergiftungen verursachten Erscheinungen durch Irreversibilität bzw. Progredienz aus.

Ebenso gilt der „traumatische Parkinsonismus“ als irreversibel. Daß es aber in den genannten Kategorien doch reversible Ausnahmefälle gibt, sei durch die nachfolgende Kasuistik belegt. In dieser sei von einem Fall von intermittierendem, partiellem Parkinsonismus, ungeklärter Ätiologie, ausgegangen. – Die anderen Fälle gehören verschiedenen Formenkreisen von Parkinsonismus infektiöser, toxischer und traumatischer Ätiologie an und sind bis auf den Fall Nr. 2 ebenfalls Ausnahmebeispiele im Hinblick auf ihre Reversibilität. Der Fall Nr. 2 gehört zwar zur Form der reversiblen, akuten parkinsonistischen Encephalitis, sei aber wegen der ausgeprägten parkinsonistischen Symptome, welche sich zurückbildeten, angeführt.

Fall 1.

Den nachfolgenden Auszug aus der Krankengeschichte verdanke ich Herrn Prof. *Bing*.

R. J., geb. 1910, Kaufmann. Familienanamnese ohne Belang. Keine erwähnenswerten Affektionen vor 1943, außer einer mittelschweren Hepatitis epidemica im Herbst 1941. Der Patient gibt zwar an, mehrfach an „Erkältungskrankheiten“, „Grippen“ usw. gelitten zu haben, derentwegen aber kaum je ärztliche Hilfe in Anspruch genommen worden sei. Auch läßt sich dabei nichts eruieren, was auf eine verkannte Encephalitis epidemica hinwiese (keine Sonnolenz, noch auffällige Agrypnie, kein Doppeltsehen, keine unwillkürlichen motorischen Symptome, wie Zuckungen, Krämpfe, Zittern usw.).

Im Militärdienst habe sich nach starker Ermüdung durch einen Nachtmarsch mit voller Bepackung ein heftiges „Schlottern“ der rechten Hand eingestellt, das im Verlauf weniger Tage auf die ganze rechte Oberextremität übergriff. Daraufhin Krankmeldung und Aufnahme ins Krankenzimmer, aus dem er 4 Tage später erheblich gebessert entlassen werden konnte. Nach einem 3wöchigen Erholungsaufenthalt konnte er – vollkommen wiederhergestellt! – seine berufliche Tätigkeit wieder aufnehmen.

Die obigen Störungen stellten sich jedoch in der Folge dreimal wieder ein (1945, Frühjahr 1946, Herbst 1950). – 1945 heilten sie ohne ärztliche Behandlung im Verlauf einiger Wochen aus; 1946 erstreckte sich das „Schlottern“ erstmals auch auf die rechte Untergliedmaße, desgleichen 1950. Diese 3 „Rückfälle“ sollen stets im Anschluß an ungewöhnlich intensive körperliche Beanspruchung (z. B. Geschäftsreisen) aufgetreten sein. Diese Geschäftsreisen waren zugegebenermaßen stets mit starkem Alkoholkonsum verbunden. 1946 und 1950 trat *R. J.* in die Behandlung von Prof. *Bing*, der beide Male einen typischen rechtsseitigen Hemiparkinsonismus diagnostizierte, welcher in überwiegendem Maße die Obergliedmaßen betraf, das Bein bedeutend weniger und den unteren Facialis nur andeutungsweise (geringe Parese bei spontanen mimischen Bewegungen). Am rechten Arm fehlten die Pendelbewegungen bei der Lokomotion fast gänzlich. Anfallsweise trat ein heftiger Schütteltremor der rechten Hand in Erscheinung, der durch willkürlichen Faustschluß inhibiert werden konnte. Das Zahnradphänomen und die Dysdiadochokinese traten deutlich in Erscheinung, in geringerem Maße die plastische Rigidität. Am rechten Bein bewirkte eine mittelstarke muskuläre Hypertonie von extrapyramidalem Typus ein leichtes Nachschleppen beim Gehen; dabei klagte der Patient über hochgradige Ermüdbarkeit dieser Gliedmaßen. Ferner ließ sich vom äußeren Fußrand aus der *Puusepp*'sche Reflex auslösen. – Sonstiger Nervenstatus o. B., namentlich konnten keine Pyramidenzeichen noch Sensibilitäts- oder Koordinationsstörungen nachgewiesen werden.

Das Fahren nach postencephalitischen Stigmata ergab: Keinen Speichelfluß, aber leichte Konvergenzschwäche am rechten Auge und eine erhebliche arterielle Hypertonie. Beidemale ging im Verlauf von 4–6 Wochen dieser partielle Parkinsonismus unter Scopolamin-Ephedrinbehandlung bei strenger Ruhekur restlos zurück. Kontrolluntersuchungen (Februar und Juni 1951) ergaben das Fehlen der oben aufgezählten Anomalien, bis auf die rechtsseitige Konvergenzschwäche.

Epikrise:

Zu diesem Fall von intermittierendem, partiellem Parkinsonismus, der sich nach Behandlung jeweils bis auf die Konvergenzschwäche restlos zurückbildete, konnte keine Parallele in der Literatur gefunden werden.

Die jeweilige Reversibilität der Symptome spricht gegen eine rudimentäre Paralysis agitans, da bei dieser bis jetzt noch nie ein solch vollkommener Rückgang der Symptome beschrieben wurde.

Als einziges Stigma einer vielleicht abortiv verlaufenen Encephalitis epidemica bleibt die leichte Konvergenzschwäche am rechten Auge.

Die Frage nach der möglichen ätiologischen Wirksamkeit der 2 Jahre vor dem ersten Manifestwerden der parkinsonistischen Erscheinungen durchgemachten Hepatitis epidemica ist nicht eindeutig zu entscheiden. Nach einer Hypothese von *F. H. Levy* sollen ungenügend abgebaute Eiweißstoffe bei Schädigung des Leberfilters das schädigende Agens für die Entstehung des Parkinsonismus sein. *Stern* hingegen glaubt Leberstörungen nicht als Kausalmoment annehmen zu können, da man solche in den verschiedensten Stadien der Encephalitis epidemica, nämlich im akuten, pseudo-neurasthenischen und chronischen (parkinsonistischen) finde. Auch die Tierversuche haben keine Klärung zu dieser Frage gebracht. Während *Fuchs* und *Pollak* nämlich encephalitische Erscheinungen nach Leberschädigungen durch Guanidin bei ihren Versuchstieren fanden, konnten *Spatz*, *Hoff* und *Silberstein* diese Befunde nicht erheben und opponieren daher gegen die Anschauung, daß Leberschäden für Encephalitis und den post-encephalitischen Parkinsonismus ätiologisch wirksam sind.

Ebenso unsicher ist es, ob in unserem Falle die körperliche Anstrengung und der Alkoholkonsum als akzidentelle Kausalmomente eine Rolle spielen. Nach *Pecori* ist Alkoholmißbrauch ein akzidenteller Faktor bei der Entstehung der Encephalitis epidemica. *Beringer* betrachtet körperliche Überanstrengung als solchen, während *Wartenberg* geradezu von einem „Ermüdungsparkinsonismus“ spricht, da er bei einem Parkinsonisten eine Verstärkung der Symptome nach Anstrengungen beobachten konnte.

Fall 2 (veröffentlicht von *B. Meyer*).

Bei einem 6jährigen Knaben trat 7 Tage nach Ausbruch der Masern, welche harmlos verliefen, Steifigkeit in den Gliedern auf; er war stuporös und reagierte überhaupt nicht auf an ihn gerichtete Fragen.

Feststellbar waren ein typisches Maskengesicht mit Fehlen von gefühlsmäßiger und intendierter Mimik, sowie eine ausgeprägte Sialorrhoe. Die Zunge konnte nicht herausgestreckt werden, der Schluckakt war erschwert; Somnolenz trat nicht auf. An allen Gliedern zeigte sich deutlicher Rigor und Tremor, beidseitig von gleicher Intensität; dennoch konnte er mit ein wenig Hilfe gehen. Mit Ausnahme der fehlenden unteren Bauchdeckenreflexe war der übrige Nervenstatus o. B., insbesondere waren keine Pyramidenzeichen nachzuweisen. Pupillenreaktion und Fundi waren normal; es trat kein Strabismus auf.

Nach dem 9. Tage verschlimmerte sich der Zustand. Die Arme, besonders der rechte, wurden in Flexionshaltung fixiert, der Tremor war sehr stark und die Knie tendierten zur Flexion. Intendierte Bewegungen hörten auf. Während kurzer Zeit trat links Strabismus internus auf. Periodische Anfälle von Ruhelosigkeit mit verstärktem Tremor und Flexion zeigten sich, der Schlafrhythmus hingegen blieb unverändert. 8 Tage später begann der Patient zu sprechen, und innert einer Woche war seine Haltung fast normal.

42 Tage nach Ausbruch der Krankheit war der Knabe wieder vollkommen hergestellt und wurde aus dem Spital entlassen. Die Behandlung wurde mit hohen Dosen Brom und Hyoscyamin durchgeführt.

Seit der Spitalentlassung blieb der Knabe geheilt; auch die psychischen Alterationen hatten sich vollständig zurückgebildet. Ein halbes Jahr später konnte bei einer Kontrolluntersuchung kein neurologischer Befund mehr erhoben werden, insbesondere waren kein Strabismus oder Tremor mehr festzustellen.

Epikrise:

Bei diesem Fall nimmt der Autor die Diagnose Masernencephalitis trotz dem Hervortreten der parkinsonistischen Erscheinung als wahrscheinlich an. Er begründet seine Diagnose mit der Masern-Anamnese und der Schnelligkeit und Vollständigkeit der Heilung. *Stern* hingegen betrachtet die Masern bei den Encephalitis-Fällen mit parkinsonistischen Erscheinungen bloß als aktivierend für das Virus der epidemischen Encephalitis, analog der häufigen Provokation der Encephalitis epidemica durch die Grippe. Er negiert die selbständige Masernätiologie des Parkinsonismus und schreibt: „Jedenfalls müssen wir wohl bei jeder chronisch progressiven encephalitischen Erkrankung, die zum Parkinsonismus führt, daran denken, daß der Virus der *Economo*'schen Krankheit, der epidemischen Encephalitis, im Spiel ist.“ Wir müssen also in diesem Falle den reversiblen Parkinsonismus in den Formenkreis der akuten parkinsonistischen Encephalitis einreihen.

Da in diesem Falle der Schlafrhythmus unverändert blieb, die parkinsonistischen Symptome andererseits vollständig – selbst ohne okuläre Restsymptome – zurückgingen, würden wir als Diagnose eine akute parkinsonistische Encephalitis epidemica mit abortiver Verlaufsform annehmen.

Fall 3 (veröffentlicht von v. Sarbó).

O. N., 28 Jahre alt. Der Patient klagt seit 5 Monaten über Kopfschmerzen und Vergeßlichkeit.

Bei der Untersuchung zeigt sich eine starke psychische Gebundenheit. Das Gesicht ist maskenhaft, und deutliches Oberlidflackern ist feststellbar. Ferner hat der Patient ein deutliches Salbengesicht, sowie eine Anisocorie. Wa.R. im Blut ++, im Liquor —.

Eine eingeleitete Malariakur verschärft die striären Symptome. Die Motilität ist vollkommen aufgehoben.

Nachträglich wird eine Salvarsankur eingeleitet, worauf sich die striären Symptome bis zur totalen Regression verlieren. Dem Patienten ist es möglich, zu seinem Beruf als Kellner zurückzukehren, den er noch 4 Jahre später ausübt.

Fall 4 (veröffentlicht von *v. Sarbó*). Eine 32jährige, asthenische Patientin, welche vollkommen desorientiert ist, leidet seit einigen Wochen an Kopfschmerzen.

Aus der Anamnese ergibt sich, daß sie 1920 das „spanische Fieber“ gehabt hat. Sie hat 4mal abortiert und 2 gesunde Kinder zur Welt gebracht.

Bei der Untersuchung zeigen sich Anisocorie und Polyadenitis. Wa.R. im Serum —, im Liquor ++++. Pandy und Nonne ebenfalls stark positiv.

Nach einer Bismut-Salvarsankur treten striäre Symptome, wie Salbengesicht, Maskengesicht, Lidflackern und Fingertremor auf.

Nun wird eine Milch-Neosilbersalvarsankur verordnet, worauf nach Perioden von intermittierender Somnolenz und Unruhe die striären Symptome wieder verschwinden. Während der ganzen Behandlungszeit beträgt die Körpertemperatur 38° C. Bei einer Nachuntersuchung konnte nur noch eine Anisocorie festgestellt werden.

Fall 5 (veröffentlicht von *R. Garcin* und *R. Laplane*). Die 35jährige, verheiratete Patientin M. Th., Bürolistin, sucht wegen Bewegungserschwerungen und heftigen Kopfschmerzen die Salpêtrière auf.

Die Haltung ist parkinsonistisch, der Gang trippelnd und kleinschrittig, die Pendelbewegungen fehlen. Das Gesicht ist maskenhaft, die Sprache monoton und erschwert. Es zeigt sich kein Tremor.

Feststellbar ist ein starker Rigor, sowie eine Steigerung der Haltungsreflexe, besonders an den unteren Gliedmaßen. Die Akinesie ist stark ausgeprägt. Die Reflexe: Achillessehnenreflex links aufgehoben, rechts stark vermindert; Patellarreflex rechts normal, links vermindert. Pyramidenzeichen sind nicht festzustellen, die Sensibilität ist o. B. Die Patientin zeigt keine Cerebellar- oder Labyrinthzeichen. Augenbefund: Anisocorie, die Pupille links ist myotisch, Argyll-Robertson +.

Die Patientin gibt folgende Anamnese an: Vor 2½ Jahren setzten heftige Hinterhauptschmerzen ein, welche mit dauerndem Erbrechen verbunden waren. Während der ganzen Krankheitsentwicklung sei die Temperatur nicht erhöht gewesen; auch habe sie nie an Doppelbildern gelitten. 3 Monate nach Beginn der Erkrankung wurde eine Blutprobe gemacht, wobei die Wa.R. positiv ausfiel. Hierauf wurde eine Bismutkur eingeleitet, was den Zustand leicht besserte. Schon vor 2½ Jahren seien die ersten parkinsonistischen Symptome, wie fehlende Pendelbewegungen und Rigor, aufgetreten, hätten sich im Verlauf der nächsten 1½ Jahre allmählich verstärkt und zu obigem Bild geführt.

Vom Juni 1932 an wurde während der folgenden 3 Jahre eine antiluetische Kur durchgeführt. Schon nach einem halben Jahr zeichnete sich eine Lockerung des Rigors ab, ferner eine Belebung des Gesichtsausdruckes und eine Aufhebung der Dysarthrie. Die Wa.R. im Blut wurde negativ. Ein Jahr später war die Lokomotion wieder völlig unbehindert und der Parkinsonismus scheint sich vollkommen zurückgebildet zu haben.

Epikrise:

Diese 3 Fälle des seltenen luetischen Parkinsonismus sind durch ihre totale Rückbildung nach antiluetischer Behandlung äußerst bemerkenswert.

Während man früher nicht an die luetische Ätiologie des Parkinsonismus glaubte, liegen heute nach den Arbeiten von *Wilson* und *Cobb*, sowie von *Lhermitte* mehrere Beobachtungen solcher Fälle vor. *Kehrer* hat die Frage geprüft, ob ein chronischer Parkinsonismus auf dem Boden eines syphili-

tischen Hirnprozesses entstehen könne und bejaht diese Möglichkeit. *Stern* anerkennt denluetischen Parkinsonismus nur als Späterkrankung; treten hingegen kurze Zeit nach derluetischen Infektion parkinsonistische Erscheinungen auf, so müsse man an eine Mischinfektion denken.

Die strukturellen Läsionen in Fällen vonluetischem Parkinsonismus sind oft diffus. So haben z. B. *Urechia* und *Elekes* bei der Obduktion eines Falles miliare Gummen und Plasmazellen in den Nuclei rubri, dem Pallidum, den Nuclei lenticulares und dem Corpus Luysi gefunden. Über Besserung der parkinsonistischen Symptome nach antiluetischer Behandlung wurde schon mehrmals berichtet, während nur die obgenannten Fälle eine totale Rückbildung der Symptome aufweisen. Z. B. veröffentlichte *Brzezcki* 2 Fälle vonluetischem Parkinsonismus, von denen einer durch eine antiluetische Kur wesentlich gebessert wurde. *Guillain* und *Michaux* berichten ebenfalls von einem Fall, bei dem nach Bismut- und Quecksilberbehandlung der Rigor wesentlich zurückging.

Die bei Fall 5 vorhandenen tabischen Zeichen sind nicht obligat, da es auchluetischen Parkinsonismus ohne Tabes oder progressive Paralyse gibt. Die durchgeführte Behandlung wirkte sich in diesem Fall viel stärker auf die parkinsonistischen als auf die tabischen Erscheinungen aus. Der links aufgehobene Achillessehnenreflex blieb unverändert, während der links ehemals abgeschwächte Patellarreflex wieder normal wurde. Das positive Argyll-Robertson'sche Zeichen blieb selbstverständlich unverändert. In diesem Fall scheint der Einfluß der Therapie viel stärker auf die vaskulären und parenchymatösen Stammhirnveränderungen als auf die tabischen, radi-kulären Läsionen gewesen zu sein.

Fall 6 (veröffentlicht von *V. Vujic* und *V. Ristic*).

D. S., 19 Jahre alt, Studentin. Erkrankte am 16. November 1932 mit Fieber, allgemeiner Schwäche und vagen Schmerzen im rechten Bein. 2 Tage später trat eine schlaffe Lähmung des rechten Beines, sowie der rechten Glutaealmuskulatur auf. Die Achillessehnen- und Patellarreflexe waren nicht auszulösen. Am linken Bein zeigte sich keine Lähmung, bloß waren die Achillessehnen- und Patellarreflexe etwas abgeschwächt. Die Bauchdeckenreflexe waren beidseits erhalten.

Die Lumbalpunktion ergab: klarer, farbloser Liquor, welcher unter leichter Druckerhöhung ausströmt; 8,75 Zellen, Eiweiß ++, Pandy +, 0,48 Zucker.

Vom 20. November an wurde an den 4 folgenden Tagen 10 cm³ Pettit'sches Serum verabreicht.

Am 23. November besserte sich der Zustand, die Schmerzen verschwanden, und die Patientin konnte wiederum die Zehen des rechten Beines bewegen.

3 Tage später brach eine heftige Serumkrankheit mit über den ganzen Körper ausgedehnter Urticaria und hoher Temperatur aus. Am 2. Dezember zeigte sich ein leichtes Zittern des rechten Beines; die Temperatur betrug 39,2° C.

Am nächsten Tag wurde ein Ruhetremor des linken Beines und leichter Tremor beider Hände manifest, ferner zeigte sich eine leichte Ptosis und Facialisparese links.

Es begann sich nun ein typisches Syndrom von partiellem Parkinsonismus auszubilden wie Maskengesicht, Rigor der Hals- und Armmuskulatur und Ruhetremor.

Die Pupillenreaktion war normal, ebenso war kein Nystagmus oder Doppeltsehen feststellbar. Bei den unteren Extremitäten zeigte sich rechts eine schlaffe totale Lähmung mit aufgehobenen Reflexen, links eine leichte Motilitätseinschränkung mit Vergrößerung der Reflexe und Spastizität. Pyramidenzeichen fehlten auf beiden Seiten; die Sensibilität war o. B. 5 Tage später verschwand die Facialisparesie links, ebenso der Rigor und Tremor.

Bei mehreren Kontrolluntersuchungen während der folgenden 5 Jahre ließen sich keine Stigmata eines chronischen Parkinsonismus mehr feststellen.

Von den parkinsonistischen Symptomen blieben die Steigerung der Haltungsreflexe, das Fehlen der Pendelbewegungen und eine leichte muskuläre Hypertonie des rechten Armes zurück.

Kontrolluntersuchungen im Frühjahr 1935 zeigten das Andauern der Regression.

Epikrise:

Dieser Fall wäre die zweite Mitteilung eines Parkinsonismus, der im Verlauf einer Poliomyelitis auftrat und sich zurückbildete. *Marinesco*, *Manicatide* und *Draganesco* haben nach der rumänischen Poliomyelitis-Epidemie von 1927 einen Fall eines einjährigen Kindes mit einer Paraplegie der Beine nach Überstehen des akuten Stadiums einer Poliomyelitis berichtet. Bei diesem Kinde traten zwei Wochen nach Beginn der Lähmung parkinsonistische Symptome (Hypertonie der Muskulatur, Hyperkinese, Tremor) auf, die nach weiteren 3 Wochen zurückgingen.

Pette glaubt bei diesem Fall an eine meningeale und nicht an eine Hirnschädigung. *Fanconi* hingegen meint, daß es sich bei diesem Fall um eine Encephalitis epidemica gehandelt habe, und betitelt einen eigenen, ähnlichen Fall: „Encephalitis v. *Economo* (?) oder Kombination einer Polioencephalitis mit einem primären extrapyramidalen Syndrom“ (*Fanconis* Fall Nr. 113). Auch *Stern* ist der Meinung, daß „die charakteristische progressive, chronische, parkinsonistische Erkrankung der Poliomyelitis – trotz der Nigraläsion – fremd sei“. Die genannten Autoren äußern sich alle zum Fall von *Marinesco* und Mitarbeitern, nicht aber zu dem oben geschilderten Fall.

Während es sich beim Falle der rumänischen Autoren um ein einjähriges Kind mit nicht ganz klar ausgeprägten parkinsonistischen Symptomen handelt, betrifft obiger Fall ein 19jähriges Mädchen mit klar ausgebildeter parkinsonistischer Symptomatik.

Inwieweit die aufgetretene Serumkrankheit die parkinsonistischen Erscheinungen ausgelöst hat, ist nicht genau zu bestimmen. *P. Michon* hat einen Fall von Parkinsonismus beschrieben, der durch eine Serumkrankheit, welche 3 Jahre nach überstandener Encephalitis epidemica auftrat, ausgelöst wurde. Bei dem von uns geschilderten Fall kommen die beiden Autoren im Hinblick auf die Serumkrankheit zu folgendem Schluß: „Das Poliomyelitis-Virus sei auf seinem Verbreitungswege hirnwärts bis zur Substantia nigra durch die Auto-Sterilisation (*Levaditi*) so abgeschwächt worden, daß

es keine klinischen Zeichen produzierte. Im gegebenen Moment jedoch reaktivierte die Serumkrankheit das Virus und rief so die parkinsonistische Komplikation hervor.“

Fall 7 (veröffentlicht von *Melinghoff*).

Bei einem 43jährigen Mann, der bis dahin vollkommen gesund war, traten im Anschluß an ein Schädeltrauma mit *Commotio cerebri* dauernde Kopfschmerzen auf.

Einige Wochen nach dem Unfall zeigten sich folgende Symptome: Salbengesicht, starrer Blick, seltener Lidschlag, träge Lichtreaktion und Konvergenzschwäche, besonders rechts, periodisch auftretende Fieberattacken und auffallende Gewichtszunahme. Bei Bewegungen sind Bradykinesie, Hypertonie der Muskulatur und Schütteltremor feststellbar. Pyramidenzeichen sind nicht nachzuweisen. Das Romberg'sche Zeichen ist angedeutet.

Anamnestisch ist *Encephalitis epidemica* auszuschließen. – 1½ Jahre nach dem Unfall fand eine Nachbegutachtung statt, wobei sich eine deutliche Besserung des Zustandes zeigte. Das Salbengesicht war nur noch angedeutet, die Fieberattacken seltener, der Tremor war bedeutend verringert. Die muskuläre Hypertonie war nicht mehr festzustellen; die Bradyphrenie war stark gebessert. Der Pupillenbefund blieb unverändert. Der Gutachter kam zum Schluß, daß eine weitgehende Regression, jedoch keine vollständige Heilung eingetreten war.

Epikrise:

St. Grünbaum berichtet ebenfalls von einem rückbildungsfähigen Fall von traumatischem Parkinsonismus, bei dem es sogar zu einer totalen Heilung kam. Bei seinem Patienten entwickelte sich nach einem schweren Schädeltrauma im Verlaufe mehrerer Wochen das Vollbild eines Parkinsonismus mit Tremor, Rigor, Akinesie und Bradyphrenie. Transitorisch traten Pyramiden-Symptome auf. 2 Jahre nach dem Unfall begann eine Rückbildung der Symptome, welche nach weiteren 5 Jahren zur vollständigen Heilung führte.

Als Erklärungsversuch für diese beiden Ausnahmefälle von reversiblen traumatischem Parkinsonismus müßten wir annehmen, daß es durch den „Choc céphalo-rachidien“ zu Blutaustritten, Nekrosen und Gewebezetrümmerungen komme. Nachdem diese Trümmerzonen weggeräumt worden wären, käme es zu einer Narbenbildung, sowie zur Einschleifung von neuen Bahnen, was die Nicht-Progredienz bzw. Reversibilität, im Gegensatz zur *Paralysis agitans*, erklären würde. Nach *Minkowski* kommt ja dem „Choc céphalo-rachidien“ große Bedeutung im Hinblick auf die Pathogenese mancher Fälle von traumatischem Parkinsonismus zu. Durch den starken Druck des aus den Kommunikationsöffnungen ausgepreßten Liquors auf die Wände des Zentralkanal kommt es eben zu solchen Quetschungsherden. *Minkowski* erklärt auch so die Pathogenese der dabei auftretenden „Randsymptome“ pyramidalen, bulbärer oder vegetativer Natur.

Fall 8 (veröffentlicht von *J. M. Nielsen*).

Ein 44jähriger Garagenarbeiter erlitt, als Folge eines Arbeitsunfalles, im Februar 1939 eine Kohlenmonoxydvergiftung. Nach einem darauffolgenden, zweimonatigen Spitalaufenthalt wegen einer Verbrennung am linken Bein nahm er seine Arbeit wieder

auf. Damals begann seiner Umgebung eine zunehmende Persönlichkeitsänderung im Sinne einer Bradyphrenie aufzufallen. Seine Libido war erloschen; auch zeigte er eine zunehmende Amnesie.

Bei einer neurologischen Untersuchung konnte kein Hirnnervenbefund erhoben werden, hingegen zeigte sich ein feiner Tremor der ausgestreckten Hände. Der rechte Patellarreflex war verstärkt, der linke Achillessehnenreflex hingegen abgeschwächt. Gordon'scher und Oppenheim'scher Reflex waren rechts vorhanden.

7 Monate nach dem Unfall fand eine neuerliche Untersuchung statt, bei welcher ein Parkinsonismus mit bilateralem Tremor, Rigor, Verlangsamung der Bewegungen und Bradyphrenie festgestellt wurde. Das Zahnradphänomen zeigte sich deutlich am rechten Arm. Die Tiefenreflexe waren rechts deutlicher, ferner waren der Gordon'sche und Oppenheim'sche Reflex rechts vorhanden.

Ein Jahr später erlitt der Patient nach den Aussagen seiner Frau 3 generalisierte „Krampfanfälle“, welche vom rechten Arm ausgingen.

2 Jahre nach dem Unfall wurde seine Frau zu seinem Vormund ernannt. Sie schickte ihn zu seinem Bruder, einem Farmer; er versuchte bei der Arbeit zu helfen, war aber nicht instande, irgendeine Arbeit allein auszuführen.

Um Weihnachten 1941 herum begann er unaufgefordert, aus eigener Initiative zu baden und sich zu rasieren. Im Oktober 1942, d. h. 3 Jahre und 8 Monate nach der Kohlenmonoxydvergiftung, konnten keine parkinsonistischen Stigmata mehr festgestellt werden. Auch die Persönlichkeitsänderungen waren vollkommen verschwunden. Geblieben waren der Gordon'sche und Oppenheim'sche Reflex rechts, sowie die erloschene Libido.

Epikrise:

Die vollständige Rückbildung der parkinsonistischen Symptome dieses Falles ist durchaus singulär, da der ausgebildete Parkinsonismus nach Kohlenmonoxydvergiftung auf ausgedehnten Kolliquationsnekrosen mit Narbenbildung, welche das Pallidum elektiv treffen, beruht. Ob es hiezu nach der *Hiller'schen* „vaskulären“ Hypothese infolge einer schlechten Kapillarisation des Pallidums kommt oder ob das Pallidum – wie es *C. und O. Vogt, Jakob* u. a. vertreten – eine besondere physikalisch-chemische Beschaffenheit der Kerne besitzt („Pathoklise“), ist für unsere Fragestellung nebensächlich.

Eine Erklärung für die Reversibilität dieses Falles könnten vielleicht die Untersuchungen von *L. Alexander* liefern. *Alexander* fand bei Autopsien von Kohlenmonoxyd-Vergifteten, daß sich die typischen histologischen Veränderungen, nämlich die Kolliquation und Nekrose des Pallidums, innerhalb von 66 Stunden nach der Vergiftung ausbilden und später durch Narben ersetzt werden. Da sich aber ein Parkinsonismus oft nach langem freiem Intervall – in einem seiner Fälle erst 15 Jahre nach der Vergiftung – ausbildet, nimmt er kompensatorische Faktoren neurophysiologischer Natur an, welche für das lädierte Pallidum einspringen. Der ausbrechende Parkinsonismus würde dann auf dem Zusammenbruch dieser kompensatorischen Mechanismen beruhen. Dieser könne vielleicht mit dem allmählichen Fortschreiten der Achsenzylinder-Degeneration zusammenhängen. Wie dem auch sei, so besteht nach *Alexander* ein sogenannter „time-factor“ zwischen den

Stammganglienläsionen und den klinischen Manifestationen, was wir z. B. bei Pyramidenläsionen nicht antreffen. Die Vernachlässigung dieses „time-factors“ würde auch die negativen Resultate zur Erzielung von Parkinsonismus bei den Tierversuchen erklären, da wir die Versuchstiere schon drei Monate nach dem Experiment obduzieren.

Die Diskussion und Entscheidung, inwieweit nun solche kompensatorischen Mechanismen wieder erstehen und den ausgebrochenen Parkinsonismus zurückbilden können, liegt nicht mehr im Rahmen dieser Arbeit.

Zusammenfassung:

Nach einem Überblick über die wechselnde Beurteilung der Prognose der verschiedenen Formen des Parkinsonismus wurde dessen Symptomatologie im Hinblick auf ihre therapeutische Beeinflußbarkeit untersucht. Die Schwierigkeiten in der Erforschung der therapeutischen Möglichkeiten wurden erörtert.

Bei der Besprechung der chirurgischen und medikamentösen Therapie zeigte sich eine verschiedene Beeinflußbarkeit und Persistenz der einzelnen Symptome.

Einige seltene Ausnahmefälle von zurückgebildetem Parkinsonismus wurden schließlich angeführt. Diese Fälle wurden nicht als geheilt bezeichnet, sondern es wurde die Bezeichnung „reversibel“ gewählt, da die längste Beobachtungsdauer nach Rückbildung der Symptome maximal 5 Jahre beträgt.

Die Mechanismen, welche die Rückbildung eventuell ermöglichten, wurden in der Epikrise einzelner Fälle diskutiert.

Zum Schluß möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. *Bing*, meinen aufrichtigsten Dank für die Überlassung dieser Arbeit und deren wohlwollende Förderung aussprechen.

Literaturverzeichnis

1. *L. Alexander*: Histopathologic changes in athetosis and paralysis agitans. The diseases of the basal ganglia, 1942.
2. *R. Bing*: Lehrbuch der Neurologie, 1947.
3. *R. Bing*: Syndromes extrapyramidaux réversibles. Schweiz. Arch. f. Neur. und Psych. 34, 1934.
4. *R. Bing*: Über einige bemerkenswerte Begleiterscheinungen der „extrapyramidalen“ Rigidität. Schweiz. Med. Wchschr. 7, 1923.
5. *R. Bing*: Cerebellopallidal Anisosthenia. Issue of „Neurology“, Januar-Februar 1951.
6. *J. M. Charcot*: Klinische Vorträge über Krankheiten des Nervensystems, 1874.
7. *Ch. Davison*: The rôle of the globus pallidus and substantia nigra in the production of rigidity and tremor. The diseases of the basal ganglia, 1942.
8. *G. Fanconi*: Die Poliomyelitis und ihre Grenzgebiete, 1945.
9. *U. Fleck und E. Rustige*: Über den Verlauf der chron. Encephalitis ep. Arch. f. Psych. 97, 1932.
10. *R. Garcin et R. Laplane*: Syndrome parkinsonien d'origine syphilitique. Bulletin et Mémoires de la Société Méd. des hôpitaux de Paris, 11, 1935.
11. *St. Grünbaum*: Das Trauma in der Ätiologie des Parkinsonsyndroms. Diss. Erlangen 1933.
12. *G. Guillain et L. Michaux*: Syndrome parkinsonien par mésencéphalite syphilitique. Rev. Neur. Juli 1934.
13. *R. Haßler*: J. f. Psych. und Neur., 48, 1939.
14. *A. Kleemann*: Mitteilung zur Therapie der chron. Encephalitis. Dtsche. Ztschr. f. Nervenheilk. 111, 1929.
15. *F. H. Lewy*: Zur patholog. Anatomie der Paralysis agitans. Dtsche. Ztschr. f. Nervenheilkunde 50, 1913.
16. *G. Marinesco, M. Manicadide et State-Drăganescu*: Annales de l'institut Pasteur 2, 1929.
17. *K. Melinhoff*: Über posttraumat. Parkinsonismus. Diss. Freiburg 1932.
18. *H. Mella*: The experimental production of basal ganglia symptomatology in *Macacus rhesus*. Arch. Neur. and Psych. 9, 1923.
19. *B. Meyer*: British Medical Journal, 24. April, 1943.
20. *R. Meyers*: The modification of tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. The diseases of the basal ganglia, 1942.
21. *M. Minkowski*: Klin. und Path.-Anatomisches zur Frage d. traumat. Hirnschädigung und ihrer Folgezustände. Schweiz. med. Wchschr. 60, 1930.
22. *Müller-de la Fuente*: Dtsche. Med. Wchschr. 23, 1909.
23. *J. M. Nielsen*: Bulletin of the neurol. soc. of Los Angeles 8, 1943.
24. *H. Pette*: Münchener Med. Wchschr. 86¹, S. 380, 1939.
25. *T. Putnam*: Treatment of unilateral paralysis agitans by section of the lateral pyramidal tract. Arch. Neurol. and Psych. 44, 1940.
26. *A. v. Sarbó*: Syphilitische Erkrankungen des ZNS., Handbuch d. Neur. Bd. XII, herausgegeben von Bumke-Förster.
27. *F. Stern*: Encephalitis epidemica, Handbuch d. Neur. Bd. XIII 1936.
28. *V. Vujic et V. Ristic*: Le syndrome parkinsonien comme complication de la maladie de Heine-Medin. La Presse médicale 46, 1938 (Juni).
29. *K. Wilson*: The old motor system and the new. Arch. Neur. and Psych. 11, 1924.
30. *H. D. v. Witzleben*: Methods of treatment in postencephalitic Parkinsonism, 1942.

